



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Patentschrift
⑩ DE 43 15 002 C 1

⑤1 Int. Cl.⁵:
A 61 F 2/04
A 61 M 36/04
A 61 L 27/00

②1 Aktenzeichen: P 43 15 002.0-35
②2 Anmeldetag: 6. 5. 93
④3 Offenlegungstag: —
④5 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 18. 8. 94

DE 43 15 002 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑦3 Patentinhaber:

Kernforschungszentrum Karlsruhe GmbH, 76133
Karlsruhe, DE

⑦2 Erfinder:

Hehrlein, Christoph, Dr.med., 69118 Heidelberg, DE;
Fehsenfeld, Peter, Dr., 76297 Stutensee, DE

⑤6 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:

EP 05 39 165 A1
EP 04 33 011 A1

⑤4 Gefäßimplantat

⑤7 Die Erfindung betrifft ein Gefäßimplantat zur Verhinderung und/oder Beseitigung von Gefäßverengungen, das mindestens eine Radionuklid-Species enthält, deren Halbwertszeit zwischen 7 Stunden und 100 Tagen liegt. Das Gefäßimplantat soll so beschaffen sein, daß es das benachbarte Gewebe während des gesamten Zeitraums, in dem eine Re-Stenose zu befürchten ist, einer radioaktiven Strahlung aussetzt, die nach der Implantation kurzfristig relativ hohe Werte erreicht, mittel- und langfristig jedoch gering ist. Dies wird dadurch erreicht, daß entweder mindestens zwei Radionuklid-Species enthalten sind, von denen eine eine Halbwertszeit im Bereich von 7 Stunden bis 7 Tagen und die andere eine Halbwertszeit von mehr als 100 Tagen aufweist oder eine solche Radionuklid-Species enthalten ist, die eine Halbwertszeit im Bereich von 7 Stunden bis 7 Tagen aufweist und die direkt oder indirekt in mindestens ein Tochternuklid mit einer Halbwertszeit von mehr als 100 Tagen zerfällt. Ein Verfahren zur Herstellung der Gefäßimplantate ist dadurch gekennzeichnet, daß ein Eisen enthaltender Stahl oder eine Tantallegierung oder eine Nickel/Titan-Legierung bestrahlt wird.

DE 43 15 002 C 1

BEST AVAILABLE COPY

Die Erfindung betrifft ein Gefäßimplantat gemäß dem Oberbegriff des ersten und des siebten Patentanspruchs und ein Verfahren zur Herstellung eines Gefäßimplantats gemäß dem zehnten Patentanspruch.

Gefäßimplantate, z. B. sogenannte Stents, werden in der Medizin eingesetzt, um Gefäßverengungen zu verhindern oder zu beseitigen. Die Gefäßimplantate können in verengte Gefäße eingesetzt und damit das verengte Gefäß aufgeweitet werden. Die Gefäßimplantate weisen beispielsweise die Form von netzartigen Röhren oder von Schraubenfedern auf.

Die bisherigen Erfahrungen mit der Implantation von solchen Gefäßimplantaten zeigen, daß eine überschießende Wucherung der benachbarten Zellen zur erneuten Einengung des Gefäßes z. B. an den Enden des Implantats und damit zur verminderten Wirkung des Implantates führt. Wenn zur Beseitigung einer arteriosklerotischen Stenose (Einengung) ein Gefäßimplantat in menschliche Arterien eingesetzt wird, kommt es innerhalb eines Jahres zur Intimahyperplasie im Bereich der Enden des Gefäßimplantats, die zur Re-Stenose führt. Bei der Infiltration von Gefäßsystemen mit Karzinomzellen, z. B. im Gallengang beim Gallengangskarzinom, erfolgt rasch eine zelluläre Überwucherung des Gefäßimplantats mit Tumorzellen.

Aus der EP 0 433 011 A1 ist ein radioaktives Gefäßimplantat der eingangs genannten Art bekannt. Mit einem solchen Gefäßimplantat kann die Zellproliferation im Gewebe in den ersten Monaten nach der Implantation wirksam vermindert werden.

Das bekannte Gefäßimplantat besteht vorzugsweise aus einem Metall, dem z. B. durch Zulegieren eines in ein Radionuklid umwandelbaren Isotops und anschließender Bestrahlung oder durch Aufplattieren der Radionuklid-Species auf einen Kern Radioaktivität verliehen wird. Die Radionuklid-Species soll eine Halbwertszeit ($t_{1/2}$) im Bereich zwischen 7 Stunden (h) und 100 Tagen (d) aufweisen. Als bevorzugte Radionuklid-Species werden Phosphor-32 ($t_{1/2} = 14,3$ d), Vanadium-48 ($t_{1/2} = 16$ d) und Gold-198 ($t_{1/2} = 2,7$ d) angegeben. Diese Radionuklid-species zerfallen unter Aussendung von β -Strahlung in die stabilen Tochternuklide Schwefel-32, Titan-48 und Quecksilber-198, so daß die Radioaktivität spätestens (im Fall von ^{48}V mit der längsten Halbwertszeit) nach ca. 5,5 Monaten (10 Halbwertszeiten) praktisch vollständig abgeklungen ist.

In der EP 0 539 165 A1 wird vorgeschlagen, ein solches radioaktives Gefäßimplantat in den Gallengang einzusetzen, um das Wachstum maligner Zellen im Gallengang zu verhindern. Für diesen Zweck soll die Halbwertszeit des Isotops vorzugsweise zwischen 10 Stunden und 1000 Tagen liegen.

Es hat sich gezeigt, daß nach dem Abklingen der Radioaktivität auch nach längeren Zeiträumen (bis zu ca. 2 Jahre und mehr) mit einer Zellproliferation und damit einer Intimahyperplasie und einer Re-Stenose zu rechnen ist. Dem könnte zwar dadurch begegnet werden, daß man gemäß der zitierten Druckschrift längerlebige als die bevorzugten Radionuklid-Species einsetzt, z. B. solche Radionuklide, die eine Halbwertszeit bis zu 100 Tagen aufweisen. Gefäßstützen mit solchen Radionukliden würden den Patienten jedoch einer beträchtlichen, nicht mehr tolerierbaren radioaktiven Strahlung aussetzen, da die zu Beginn vorhandene Radioaktivität in der ersten Zeit nach der Implantation nur langsam abklingt. Zudem wäre eine solche radioaktive Strahlung zeitlich ungünstig verteilt. Es hat sich herausgestellt, daß zur Vermeidung einer Intimahyperplasie und einer Re-Stenose sofort nach der Implantation eine verhältnismäßig hohe, mittel- und langfristig jedoch nur eine sehr geringe radioaktive Strahlung erforderlich ist. Einen solchen zeitlichen Verlauf kann man mit Radionukliden einer mittleren Halbwertszeit nicht erreichen.

Zur Herstellung eines radioaktiven Gefäßimplantats aus einem Metall wird angegeben, daß dem Metall ein solches "Element" zugemischt wird, das in ein Radioisotop umgewandelt werden kann. Daneben werden Implantate mit einer radioaktiven Ummantelung beschrieben. Nähere Informationen über das Herstellungsverfahren enthält die Druckschrift nicht. Bei Implantaten mit einer radioaktiven Ummantelung besteht die Gefahr, daß sich die Ummantelung im Körper des Patienten ablöst und verteilt wird.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein radioaktives Gefäßimplantat vorzuschlagen, das diese Nachteile nicht aufweist. Das Gefäßimplantat soll so beschaffen sein, daß es das benachbarte Gewebe während des gesamten Zeitraums, in dem eine Re-Stenose zu befürchten ist, einer radioaktiven Strahlung aussetzt, die nach der Implantation kurzfristig relativ hohe Werte erreicht, mittel- und langfristig jedoch gering ist. Weiterhin soll ein Verfahren zur Herstellung eines Gefäßimplantats vorgeschlagen werden.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß bei einem Gefäßimplantat der eingangs genannten Art durch die kennzeichnenden Merkmale des ersten und des siebten Patentanspruchs gelöst. Ein Herstellungsverfahren der eingangs genannten Art wird in den kennzeichnenden Merkmalen des zehnten Patentanspruchs vorgeschlagen. In den abhängigen Ansprüchen werden bevorzugte Weiterbildungen des Gefäßimplantats und des Herstellungsverfahrens beschrieben.

Ein wesentliches Merkmal der Erfindung ist, daß nach der Implantation des Gefäßimplantats mindestens zwei verschiedene Radionuklid-Species wirksam werden, und zwar eine mit kurzer Halbwertszeit (7 Stunden bis 7 Tage) und eine mit langer Halbwertszeit (mehr als 100 Tage). Die kurzlebige Radionuklid-Species muß bei der Implantation bereits vorhanden sein. Die langlebige Radionuklid-Species kann zusammen mit der kurzlebigen Species vor der Implantation im Gefäßimplantat erzeugt werden; bevorzugt wird jedoch die kurzlebige Radionuklid-Species so gewählt, daß sie direkt oder indirekt in die langlebige Radionuklid-Species zerfällt.

Die Art und die Konzentration der beiden Radionuklid-Species wird vorzugsweise so gewählt, daß innerhalb der ersten drei Tage nach Implantation des Gefäßimplantats mindestens 40% der Gesamtaktivität freigesetzt werden. Die Gesamtaktivität soll vorzugsweise im Bereich zwischen 3 und 0,3 MBq liegen.

Als Radionuklid-Species mit kurzer Halbwertszeit sind insbesondere Mangan-52 ($t_{1/2} = 5,7$ d), Kobalt-55 ($t_{1/2} = 0,73$ d), Technetium-96 ($t_{1/2} = 4,3$ d), Molybdän-99 ($t_{1/2} = 66$ h) und Nickel-57 ($t_{1/2} = 36$ h) geeignet. Einsetzbar ist weiterhin Tantal-183 ($t_{1/2} = 5$ d) und Rhenium-182 ($t_{1/2} = 13$ h). Werden sowohl die kurzlebige Radionuklid-species als auch die langlebige Species mit der Halbwertszeit von mehr als 100 Tagen vor der

Implantation erzeugt, können als langlebige Species die Nuklide Kobalt-57 ($t_{1/2} = 271$ d), Eisen-55 ($t_{1/2} = 2,7$ a) und Zink-65 ($t_{1/2} = 244$ d) eingesetzt werden.

Wie erwähnt, wird die kurzlebige Radionuklid-Species vorzugsweise so gewählt, daß sie direkt oder indirekt in ein Radionuklid mit einer Halbwertszeit von mehr als 100 Tagen zerfällt. Solche kurzlebigen Species sind das Kobalt-55, das in das Tochternuklid Eisen-55 übergeht, Rhenium-181 mit einer Halbwertszeit von 20 h, das in Wolfram-181 ($t_{1/2} = 121$ d) zerfällt, und Nickel-57, aus dem Kobalt-57 ($t_{1/2} = 271$ d) entsteht. Durch die Wahl solcher kurzlebiger Radionuklid-Species vereinfacht sich die Herstellung der erfindungsgemäßen Gefäßimplantate beträchtlich, da nur eine Radionuklid-Species durch Bestrahlen hergestellt werden muß.

Besonders bevorzugt wird als kurzlebige Radionuklid-Species Kobalt-55, das in eisenhaltigen Stählen durch Deuteronen-Bestrahlung erzeugt werden kann. Kobalt-55 zerfällt durch Elektroneneinfang unter Aussendung von weicher Röntgenstrahlung in Eisen-55 mit einer Halbwertszeit von 2,7 Jahren.

Da in der Medizin für Implantate ohnehin Nickel/Titanlegierungen und eisen- und/oder nickelhaltige Stähle, insbesondere der Stahl CrNi 316 L eingesetzt werden, lassen sich die erfindungsgemäßen Implantate mit Kobalt-55 als kurzlebige Radionuklid-Species durch Deuteronen-Bestrahlung von kommerziell erhältlichen, Eisen enthaltenden Implantaten herstellen. Die kurzlebige Radionuklid-Species Nickel-57 erhält man durch Protonenbestrahlung von nickelhaltigen Stählen [Ni-58 (p, pn) Ni-57]. Einer besonderen Fertigung der erfindungsgemäßen Implantate aus bestrahlten Werkstoffen bedarf es daher in diesen Fällen nicht.

Eine weitere Herstellungsmöglichkeit besteht darin, Gefäßimplantate aus einer Tantallegierung zu bestrahlen. Wird als kurzlebige Radionuklid-Species Rhenium-181 verwendet, kann die Herstellung von Tantal-Implantaten ausgehen, denn Rhenium-181 läßt sich aus Tantal-181 durch eine ($\alpha, 4n$) Reaktion erzeugen.

Gefäßimplantate mit den oben genannten Radionukliden, insbesondere mit Kobalt-55 als kurzlebige Radionuklid-Species und dessen Tochternuklid Eisen-55 oder mit dem kurzlebigen Nickel-57 und dessen Tochternuklid Kobalt-57, weisen einen weiteren wichtigen Vorteil auf: Sie zerfallen durch Elektroneneinfang unter Emission von weicher Röntgenstrahlung, die — wie β -Strahlung — im Körpergewebe eine Eindringtiefe von maximal einigen Millimetern erreicht, durch Überzüge von Thrombosen verhinderndem Material auf dem Implantat jedoch nicht so stark abgeschwächt wird wie β -Strahlung.

In manchen Fällen kann es sinnvoll sein, außer den beiden genannten Radionuklid-Species zusätzlich eine weitere Species vorzusehen, die eine Halbwertszeit im mittleren Bereich von 50 bis zu 100 Tagen aufweist. Als solche Species können die Nuklide Kobalt-56 ($t_{1/2} = 78$ d), Kobalt-58 ($t_{1/2} = 71$ d) oder Chrom-51 ($t_{1/2} = 28$ d) eingesetzt werden. Mit drei Nukliden kann der zeitliche Verlauf der Dosisleistung besonders gut an die Erfordernisse angepaßt werden. Die Radionuklid-Species mit der mittleren Halbwertszeit kann ebenfalls entweder direkt vor der Implantation erzeugt werden, oder das oder die kurzlebige(n) Nuklid(e) wird (werden) in der Weise ausgewählt, daß ein direkt oder indirekt ein Tochternuklid mit mittlerer Halbwertszeit entsteht.

Die Erfindung wird im folgenden anhand von Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1

Herstellung eines Gefäßimplantats

Es wurde ein kommerziell erhältlicher, segmentierter Stent aus dem chirurgischen Edelstahl CrNi 316 L bestrahlt. Die Länge des Stents betrug 15 mm, der Außendurchmesser 1,6 mm (expandierbar auf 6 mm) und die Materialdicke 0,076 mm.

Die Aktivierung des Stents wurde im externen Strahl eines Zyklotrons mit 9,2 MeV Deuteronen durchgeführt. Dazu wurde der Stent in eine Miniaturaufnahme auf einer Bewegungsmaschine mit Hilfe der hochpräzisen Positionier- und Justiereinrichtung einer Maschinenbau-Bestrahlungsanlage so im gerichteten Deuteronenstrahl angeordnet und bewegt, daß eine gleichmäßige und homogene Radioaktivität im Stent erzeugt wurde. Die Energie und die Art der Strahlpartikel waren so ausgewählt, daß in dem CrNi-Stahl ein möglichst hoher Anteil von Radionukliden mit Elektroneneinfang-Übergängen (ϵ) und daraus resultierender weicher Röntgenstrahlung ($K\alpha$, $\beta = 5$ bis 6 KeV) sowie β^+ -Übergängen induziert wurde. Diese Strahlungsarten sorgen für die gewünschte Nahwirkung (0,1 bis 6 mm) im Umgebungsgewebe des implantierten Stent.

Das erzeugte Radionuklid-Gemisch insgesamt und seine Wirkung auf das den Stent direkt umgebende zelluläre Gewebe gibt die Tabelle 1 wieder.

Die angestrebte hohe Anfangswirkung (48% der Gesamtaktivität) in den ersten drei Tagen nach Implantation eines solchen Stents wird durch das Co-55 (41%) und Tc-95 (7%) erreicht. Die Nuklide Mn-52, Tc-96, Mo-99 mit einem Aktivitätsanteil von zusammen 24% sorgen in den folgenden 2 bis 3 Wochen für eine ausreichende Wirkung. Eine mittelfristige Wirkung über etwa 250 Tage wird durch die Nuklide Co-56 und Co-58 erzielt. Fe-55 (das Tochternuklid von Co-55) und Co-57 sorgen für eine langfristige (bis ca. 9 Jahre) Reizminderung im Umgebungsgewebe.

Beispiel 2

Herstellung eines Gefäßimplantats

Der in Beispiel 1 beschriebene Versuch wurde mit dem gleichen kommerziell erhältlichen Stent unter analogen Bedingungen wiederholt, wobei jedoch mit 30 MeV-Protonen bestrahlt wurde.

Das erzeugte Radionuklid-Gemisch insgesamt und seine Wirkung auf das den Stent direkt umgebende zelluläre Gewebe gibt die Tabelle 2 wieder.

Dieses Radionuklidgemisch zeichnet sich gegenüber dem gemäß Beispiel 1 erhaltenen Nuklidgemisch durch

eine um 100% höhere Wirkung im Nahbereich (0,1 mm bis 6 mm) des den Stent umgebenden Gewebes aus, da die Röntgenstrahlungs- und β^+ -Energien wesentlich geringer sind.

Beispiel 3

5

Tierversuche

Der gemäß Beispiel 1 aktivierte Stent wurde in Tierversuchen in Arterien von New Zealand White Kaninchen implantiert. Die Kaninchen, die ein Gewicht von 2,5 bis 3 kg aufwiesen, wurden narkotisiert; in beide Beinarterien wurde ein Stent implantiert, und zwar in eine Arterie ein nicht aktivierter und in die andere Arterie der gemäß Beispiel 1 aktivierte Stent.

Drei Kaninchen wurden vier Wochen lang und weitere drei Kaninchen wurden 12 Wochen lang nachbeobachtet. Nach vier bzw. 12 Wochen wurden die Tiere geopfert und die Arterien entnommen. Die Arterien wurden mit Formalin fixiert und anschließend in Epon-Harz eingebettet. Mit einer diamantbeschichteten Säge wurden die Gefäße mit den Stents in 50 μ m dicke Gefäßquerschnitte gesägt und diese mit Toluidin-Blau gefärbt.

Die gefärbten Gefäßquerschnitte wurden unter dem Lichtmikroskop untersucht und die Ausmaße der Gewebsanteile (Intimahyperplasie, Gewebsproliferation) mit einem Computerprogramm quantifiziert, wobei sechs Querschnitte des aktivierten Stents und weitere sechs Querschnitte von Kontroll-Stents vermessen und die Daten aufsummiert wurden.

Die Mittelwerte und die Standardabweichung der Daten der insgesamt 12 Gefäße mit den Stents ergaben folgende Werte:

Gewebsproliferation bzw. Intimahyperplasie in [mm^2]

25

	nach 4 Wochen	nach 12 Wochen
Aktivierte Stents	0,2 \pm 0,03	0,1 \pm 0,04
Kontroll-Stents	1,0 \pm 0,2	0,9 \pm 0,1

30

Die Unterschiede sind statistisch signifikant und zeigen deutlich, daß die überschießende und unerwünschte Gewebsproliferation bzw. Intimahyperplasie der Kontroll-Stents durch deren Aktivierung gehemmt werden kann, wobei hervorzuheben ist, daß die wirksame radioaktive Strahlung hierbei im wesentlichen eine weiche Röntgenstrahlung ist. Die Werte für die Kontroll-Stents decken sich mit den Ergebnissen früherer Versuchsreihen.

35

Blutbildveränderungen durch die Radioaktivität der aktivierten Stents konnten nicht festgestellt werden, d. h., die antiproliferative Wirkung der aktivierten Stents war lokal begrenzt. Das umliegende Gewebe wie z. B. von Blase und Darm blieb unverändert. In den Exkrementen war keine Aktivität nachweisbar. Wegen des Gamma-Anteils der Strahlung ließen sich die aktivierten Stents im Körper gut lokalisieren und bildlich darstellen. Eine Veränderung des Stent-Werkstoffs durch die Radioaktivität bleibt wegen des minimalen Radionuklid-Atomanteils von maximal 10^{-10} ausgeschlossen.

40

45

50

55

60

65

Tabelle 1

Radio-nuklid	Erzeugte Akti- vität in MBq () Anteil an Gesamtakt.	Halb- werts- zeit	Wir- kungs- dauer (*)	Wirksame Strah- lungsart ϵ = Elek- troneneinfang mit result. Röntgen- strahlung (x); β^+ = Positronen- strahlung	
Co-55; Tochter- nuklid Fe-55	1,25 (41%) 0,00094 (0,04%)	17,5 h 2,7 a	2,5 d 9 a	ϵ 21% x 6,5 KeV β^+ 80% <1,5 MeV ϵ 100% x 6 KeV β^+ 0%	5 10 15
Mn-52	0,5 (16%)	5,7 d	20 d	ϵ 70% x 5,4 KeV β^+ 30% <0,6 MeV	
Co-57	0,39 (13%)	271 d	2,5 a	ϵ 100% x 6,4 KeV β^+ 0%	20
Co-56	0,32 (11%)	78 d	260 d	ϵ 80% x 6,5 KeV β^+ 20% <1,5 MeV	25
Tc-95	0,2 (7%)	20 h	2,8 d	ϵ 100% x 17,5 KeV β^+ 0%	
Tc-96	0,13 (4%)	4,3 d	14 d	ϵ 100% x 17,5 KeV β^+ 0%	30
Co-58	0,12 (4%)	71 d	235 d	ϵ 85% x 6,5 KeV β^+ 15% <0,5 MeV	35
Mo-99	0,12 (4%)	66 h	9 d	ϵ 0% β^+ 100% <1,23 MeV)	

*) Als Wirkungsdauer ist die Zerfallszeit bis auf 10% der Anfangsaktivität angegeben.

Tabelle 2

Radio- nuklid	Erzeugte Akti- vität in MBq () Anteil an Gesamtakt.	Halb- werts- zeit	Wir- kungs- dauer (*)	Wirksame Strah- lungsart ϵ = Elek- troneneinfang mit result. Röntgen- strahlung (x); β^+ = Positronen- strahlung
Co-55; Tochter- nuklid Fe-55	1,25 (58%) 0,00094 (0,04%)	17,5 h 2,7 a	2,5 d 9 a	ϵ 21% x 6,5 KeV β^+ 80% <1,5 MeV ϵ 100% x 6 KeV β^+ 0%
Ni-57	0,44 (20%)	36 h	5 d	ϵ 54% x 6,9 KeV β^+ 46% <0,8 MeV
Cr-51	0,20 (9%)	27,7d	92 d	ϵ 100% x 4,9 KeV β^+ 0%
Mn-52	0,12 (6%)	5,7 d	20 d	ϵ 70% x 5,4 KeV β^+ 30% <0,6 MeV
Tc-95	0,06 (3%)	20 h	2,8 d	ϵ 100% x 17,5 KeV β^+ 0%
Co-56	0,05 (2,3%)	78 d	260 d	ϵ 80% x 6,5 KeV β^+ 20% <1,5 MeV
Tc-96	0,02 (0,9%)	4,3 d	14 d	ϵ 100% x 17,5 KeV β^+ 0%
Co-57	0,01 (0,5%)	271 d	2,5 a	ϵ 100% x 6,4 KeV β^+ 0%
Mo-99	0,006 (0,3%)	66 h	9 d	ϵ 0% β^+ 100% <1,23 MeV)

*) Als Wirkungsdauer ist die Zerfallszeit bis auf 10% der Anfangsaktivität angegeben.

Patentansprüche

1. Gefäßimplantat zur Verhinderung und/oder Beseitigung von Gefäßverengungen, das mindestens eine Radionuklid-Species enthält, deren Halbwertszeit zwischen 7 Stunden und 100 Tagen liegt, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens zwei Radionuklid-Species enthalten sind, von denen eine eine Halbwertszeit im Bereich von 7 Stunden bis 7 Tagen und die andere eine Halbwertszeit von mehr als 100 Tagen aufweist.
2. Gefäßimplantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die zwei Radionuklid-Species weiche Röntgenstrahlung emittieren.
3. Gefäßimplantat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Radionuklid-Species mit der Halbwertszeit im Bereich von 7 Stunden bis 7 Tagen Kobalt-55 oder Mangan-52 oder Technetium-96 oder Molybdän-99 oder Nickel-57 darstellt.
4. Gefäßimplantat nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Radionuklid-Species mit der Halbwertszeit von mehr als 100 Tagen Eisen-55 oder Zink-65 oder Kobalt-57 darstellt.
5. Gefäßimplantat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich zu den beiden Radionuklid-Species eine weitere Radionuklid-Species enthalten ist, die eine Halbwertszeit von 20 bis 100 Tagen aufweist.
6. Gefäßimplantat nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die weitere Radionuklid-Species Kobalt-56 oder Kobalt-58 oder Chrom-51 darstellt.
7. Gefäßimplantat zur Verhinderung und/oder Beseitigung von Gefäßverengungen, das mindestens eine Radionuklid-Species enthält, deren Halbwertszeit zwischen 7 Stunden und 100 Tagen liegt, dadurch gekennzeichnet, daß eine solche Radionuklid-Species enthalten ist, die eine Halbwertszeit im Bereich von

7 Stunden bis 7 Tagen aufweist und die direkt oder indirekt in mindestens ein Tochternuklid mit einer Halbwertszeit von mehr als 100 Tagen zerfällt.

8. Gefäßimplantat nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Radionuclid-Species und/oder ihr Tochternuklid weiche Röntgenstrahlung emittieren.

9. Gefäßimplantat nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Radionuklid-Species Kobalt-55 oder Rhenium-181 oder Nickel-57 darstellt. 5

10. Verfahren zur Herstellung eines Gefäßimplantats aus einer Metallegierung, bei dem Radionuklide durch Bestrahlen der Metallegierung erzeugt werden, dadurch gekennzeichnet, daß als Metallegierung ein Eisen und/oder Nickel enthaltender Stahl oder eine Tantallegierung oder eine Nickel/Titan-Legierung eingesetzt werden.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Eisen enthaltende Stahl aus dem chirurgischen Edelstahl CrNi 316 L besteht. 10

15

BEST AVAILABLE COPY

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65